



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

DDMO
ФАРММЕДОБРАЩЕНИЕ

Экспертная оценка документов по безопасности в составе регистрационного досье

Олефир Юрий Витальевич
д.м.н., генеральный директор

Романов Борис Константинович – докладчик
д.м.н., зам. ген. директора по научной работе

Аляутдин Ренад Николаевич
д.м.н., проф., начальник УЭБЛС

22 мая 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Необходимо подтверждение «документального следа» надлежащей деятельности заявителя по фармаконадзору:

- 1. Проведение заявителем непрерывной оценки отношения «польза/риск»**
(ежедневно; мониторинг литературы – еженедельно. Ресурсы – 1/3-5 ЛС)
- 2. Предупреждение и ограничение всех потенциальных рисков**
(здоровью пациентов, окружающей среде, отраслевой репутации и др.)
- 3. Соблюдение всех нормативных требований**
(обучение и работа персонала, ведение документов и записей, аудиты и др.)



Требования НПА к 10 видам документов (из них 6 – в рег. досье)

Вариант 1. Требования к форме документа представлены в НПА или закреплены на веб-сайте регулятора

1. Извещение о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (Прил. 1 Приказу РЗН №1071 от 15.02.17)
2. Сообщение о СННР на ЛП, изучающийся в КИ (Прил. 2 к Приказу РЗН №1071 от 15.02.17)
3. Сообщение о завершении, приостановлении или прекращении КИ ЛП для МП (Пр. МЗСР РФ от 23.08.10 № 703н)
4. Документ, содержащий результаты мониторинга эфф. и безоп. ЛП для МП (Приказ МЗ РФ от 7.09.16 № 682н)
5. Письменное подтверждение ДРУ факта наличия УЛФ (Правила регистрации и экспертизы ЛС ЕАЭС, п. 1.10.1.)
6. Документы, подтверждающие наличие взаимодействия (Правила регистрации и экспертизы ЛС ЕАЭС, п. 1.10.2)

Вариант 2. Представлены отсылочные требования к структуре и содержанию документа

1. Периодический отчет по безопасности ЛП (ПОБ) - (п. 16 Пр. РЗН №1071 от 15.02.17 → пп.8.4-8.5 Правил GVP ЕАЭС, где он назван иначе – Периодический обновляемый отчет по безопасности, ПООБ)
2. План управления рисками (ПУР) (п. 53 Пр. РЗН №1071 от 15.02.17 → пп.6.2.4-6.2.5 Правил GVP ЕАЭС)

Вариант 3. Представлены неопределенные или различающиеся требования НПА к форме документа

1. Документ о системе фармаконадзора держателя или владельца РУ ЛП (п. 12 ст. 18 61-ФЗ)
 - п. 4.1. Руководства РЗН 5.10.2009 = Детальное описание СФ (DDPS) или Мастер-файл или что-то еще?
2. Отчет по безопасности разрабатываемого ЛП (РООБ) – для ЕАЭС, по которому может быть запрос на 30 к. дн.
 - п. 29 Приказа РЗН 1071 от 15.02.2017 – ссылка на п.4 Прил. 12 Правил GCP ЕАЭС.
 - и есть еще п. 33 Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 № 200н – ссылка на Приказ МЗСР от 26.08.2010 №757н



ПРИЛОЖЕНИЕ № 3 к протоколу 61-го заседания рабочей группы по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС от 23 – 24 апреля 2019 г. № 3/лек

ПЕРЕЧЕНЬ проектов документов ЕЭК по вопросам регулирования общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС, планируемых к разработке. Ответственный разработчик – Республика Беларусь

№	Название проекта документа	Срок представления разработчиком первой редакции проекта
1.	Проект Руководства по оценке периодических отчетов по безопасности	I квартал 2017 года
2.	Проект Руководства по оценке планов управления рисками	
3.	Проект Руководства по ежегодной оценке польза-риск и процедуре ее оплаты	
4.	Проект Руководства по процедуре оценки сигналов, поступающих в систему фармаконадзора	
5.	Проект Требований по процедуре проведения инспекции системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения	
6.	Проект решения Комиссии о правилах проведения инспектирования на соответствие требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС	2019 год



(Правила регистрации и экспертизы ЛС в ЕАЭС, Прил. 5, Разделы III - VIII)

Размер бумаги: формат А4.

Границы: левая – 3 см, правая – 1,5 см, верхняя и нижняя – 2 см.

Шрифт - Times New Roman, 12 пт.

Нумерация: каждой страницы, начиная с первой.

Колонтитулы: обязательны верхний или нижний, с кратким отражением содержания.

Сокращения, аббревиатуры: расшифровывать при их первом упоминании в каждом модуле.

Ссылки: приводить в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, Международного комитета редакторов медицинских журналов (МКРМЖ).

Рекомендуемая терминология: Правила GVP ЕАЭС, МКБ-10 (11), MedDRA (ver. 22.0)



I. Документы по безопасности ЛП в составе рег. досье – по 61-ФЗ

Государственная
регистрация
ЛП для МП



Ст.18 61-ФЗ: 4. Раздел документации
административного характера включает в себя:



11) **план
управления
рисками** для
биологических
лекарственных
препаратов для
медицинского
применения;



12) **документ о системе
фармаконадзора**
держателя или владельца
регистрационного
удостоверения лекарственного
препарата;

???

Подтверждение
государственной
регистрации
ЛП для МП



Ст.29 61-ФЗ:
4. К заявлению ... прилагаются **документы,
содержащие результаты мониторинга
эффективности и безопасности
лекарственного препарата**, проводимого
держателем или владельцем регистрационного
удостоверения ..., по форме, утвержденной
соответствующим уполномоченным федеральным
органом исполнительной власти;



1. ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ:

Регуляторика:

1. Правила GVP ЕАЭС, утвержденные Решением Совета ЕАЭК №87 от 03.11.2016 (с 06.05.2017) – п. 6.2.3 – 6.3.3.
2. 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4, п. 52.2 - с 22.12.2014)
3. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071, п. 53 – 60.

Рекомендации:

4. Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии», 2016, № 1, с. 21-27.

2. ДОКУМЕНТ О СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА:

Регуляторика: неопределенная ситуация

Рекомендации:

1. Руководство Росздравнадзора от 5.10.2009, п. 4.1. – Детальное описание системы фармаконадзора (необходимо направлять в РЗН в электронном виде на русском языке с сопроводительным письмом)
2. Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии», 2016, № 2, с. 11-27.

3. ДОКУМЕНТ, содержащий результаты мониторинга эффективности и безопасности:

Регуляторика: Приказ Минздрава России N 682н от 07.09.2016 «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата либо уполномоченным им юридическим лицом»

Рекомендации:

2. Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии», 2016, № 3, с. 14-21.

Регистрация. Приведение досье в соответствие. Подтверждение регистрации

Правила регистрации и экспертизы ЛС для МП (Прил. 1 к Реш. Совета ЕАЭК от 3.11.2016 № 78),
Модуль 1 рег. досье (Административная информация) – на бумажном носителе, кроме ПУР и двух МФ: производственной площадки и СФ ДРУ.
 При подтверждении регистрации – модули 1 и 2 представляются на электронном носителе (п. 127 Правил регистрации и экспертизы).
 При приведении досье в соответствие - модуль 1 на бумажном носителе для обращения ЛП в стране ЕАЭС, где он зарегистрирован (п. 175).

ДРУ впервые
подает заявку на
регистрацию ЛП на
рынок ЕАЭС

1.10.1. **Мастер-
файл системы
фармаконадзора
ДРУ** в соответствии
с требованиями
Правил GVP ЕАЭС,
на **электронном
носителе** (п. 47)

Все последующие
заявки (на регистрацию
ЛП и др.) от имени
данного ДРУ

1.10.2. **Письменное
подтверждение** ДРУ
факта наличия УЛФ
на территории
государства-члена.

Возможен запрос
копии МФСФ (п. 150),
срок предоставления
- 10 **рабочих** дней

Внесение изменений в досье

1.10.1. **Краткая характеристика
системы фармаконадзора ДРУ**

1.10.3. **План управления рисками**
на ЛП, заявляемый на
регистрацию, подготовленный в
соответствии с требованиями
Правил GVP ЕАЭС, на **электронном
носителе** (п. 47)

Возможен запрос данных,
подтверждающих благоприятное
соотношение «польза – риск» (п. 150), срок
предоставления- 30 календарных дней.

1.10.4. **Документы**, заверенные
надлежащим образом,
**подтверждающие наличие
взаимодействия, обеспечивающего
надлежащее выполнение несколькими
юридическими лицами всех
обязанностей ДРУ**, в случае если ДРУ
ЛП, выданных референтным
государством и государствами
признания, являются разные
юридические лица (если применимо).

Отличия от досье по 61-ФЗ:

1. Подача Мастер-файла (с ссылками на СОПы) – можно на английском языке, но с переводом на русский язык Краткой характеристики СФ ДРУ.
2. Подача ПУР – для всех ЛС, кроме воспроизведенных, гомеопатических, растительных ЛС.
3. При внесении изменений (приведении в соответствие ЕАЭС) - возможен запрос данных, подтверждающих благоприятное соотношение «П– Р» (резюме РООБ по ЕАЭС).
4. Подача документов о факте наличия ДРУ и подтверждении наличия взаимодействия в разных странах ЕАЭС



1. МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА:

Регуляторика: Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 3.1 – 3.8.4.

Рекомендации: Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии», 2016, №2, с. 11-27.

2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА ДРУ:

Регуляторика: Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС, п. 1.10.1.

3. ПИСЬМЕННОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА ДРУ:

Регуляторика: Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС, п. 1.10.2.

4. ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ:

Регуляторика:

1. Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС – п. 6.2.3 – 6.3.3.

2. Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС – п. 1.10.3

3. 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4, п. 52.2 - с 22.12.2014)

4. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071, п. 53 – 60.

Рекомендации: Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии», 2016, № 1, с. 21-27

5. ДОКУМЕНТЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ НАЛИЧИЕ НАДЛЕЖАЩЕГО ВЫПОЛНЕНИЯ НЕСКОЛЬКИМИ ЮРИДИЧЕСКИМИ ЛИЦАМИ ВСЕХ ОБЯЗАННОСТЕЙ ДРУ:

Регуляторика: Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС – п. 1.10.4



(формулировки заключений – см. Правила регистрации и экспертизы, Приложения 7 и 11)

5. Фармаконадзор.

5.1. Система фармаконадзора.

Заявитель представил документы, в которых изложено подробное описание системы фармаконадзора. Заявление для фармаконадзора, подписано заявителем и уполномоченным лицом, при этом в нем указано, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и предоставлены необходимые средства для извещения о любой нежелательной реакции, возникающей в ЕАЭС либо в третьей стране.

Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, удовлетворяет требованиям и представляет надлежащее доказательство того, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеются необходимые средства для извещения о любой предполагаемой нежелательной реакции, возникающей в ЕАЭС либо в третьей стране.

ИЛИ

Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки:

<перечень недостатков>

С учетом того, что недостатки устраняются до того, как заявитель выводит лекарственный препарат на рынок, уполномоченная экспертная организация может считать, что система фармаконадзора будет соответствовать установленным требованиям.

ИЛИ

Прежде чем препарат поступит на рынок, заявитель должен представить убедительные данные, что система фармаконадзора принята и функционирует надлежащим образом.

<Комментарий эксперта>



«Критические замечания» — делают невозможной регистрацию ЛП.

Должны быть понятно и четко изложены.

Могут сопровождаться ссылками на НПА и рекомендации (руководства).

«Прочие замечания» — могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о ЛП (ОХЛП для МП, листок-вкладыш, маркировка).

Могут включать в себя разъяснение по ответу, ожидаемому от заявителя.

Все замечания (включая прочие) необходимо устранить до регистрации.

В противном случае - в регистрации ЛП может быть отказано.

«Рекомендации» — замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации ЛП.

Могут быть учтены после регистрации ЛП (при внесении изменений).



1. Дословный или неточный перевод терминов без учета требований НПА:

- "стихийные источники" - спонтанные сообщения
- "серьезные и несерьезные побочные эффекты" - серьезные и несерьезные НЯ/НР
- "преимущество-риск" - польза-риск
- "управление кризисом" - план управления рисками
- "компетентное лицо" - уполномоченный по ФН
- "PSUR" (ПОБ - периодический отчет по безопасности ЛП) – переведен как «периодический отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата», что является неверным по определению, и не позволяет однозначно трактовать смысл изложенного.

2. Отсутствие важных сведений в документах системы фармаконадзора.

Например, в Мастер-файле системы фармаконадзора:

- нет информации о контактном лице в Российской Федерации
- нет сведений об образовании и повышении квалификации контактных лиц по фармаконадзору
- нет информации о всех зарегистрированных ЛС, на которые распространяется МФСФ
- нет списка запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора
- нет перечня соглашений о деятельности по фармаконадзору, передаваемой на аутсорсинг
- ошибочное предоставление СОП, как «документа о системе фармаконадзора».



Мастер-файл системы фармаконадзора

соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации и СОП по аудиту.

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Аудиторы могут консультироваться с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также УЛФ, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ.

По результатам проведенных аудитов готовится аудиторский отчет, с указанием сроков, в течение которых УЛФ необходимо устранить причины, вызвавшие замечания и предоставить письменное обоснование эффективности предпринятых мер.

Многочисленные внутренние и внешние независимые аудиты демонстрируют соответствие Компании как международным, так и национальным стандартам качества.

За последние 10 лет независимые аудиты системы фармаконадзора компании не проводились.

Указано, что проводятся аудиты СФ, при этом не указано, какие это аудиты - внутренние или независимые, затем указывается, что за последние 10 лет – независимые аудиты СФ компании не проводились.



- ❑ Сайт Евразийской экономической комиссии

<http://www.eurasiancommission.org>

- ❑ Сайт Министерства здравоохранения России (ГРЛС)

<http://grls.rosminzdrav.ru>

- ❑ Сайт Росздравнадзора

<http://www.roszdravnadzor.ru>

- ❑ Сайт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

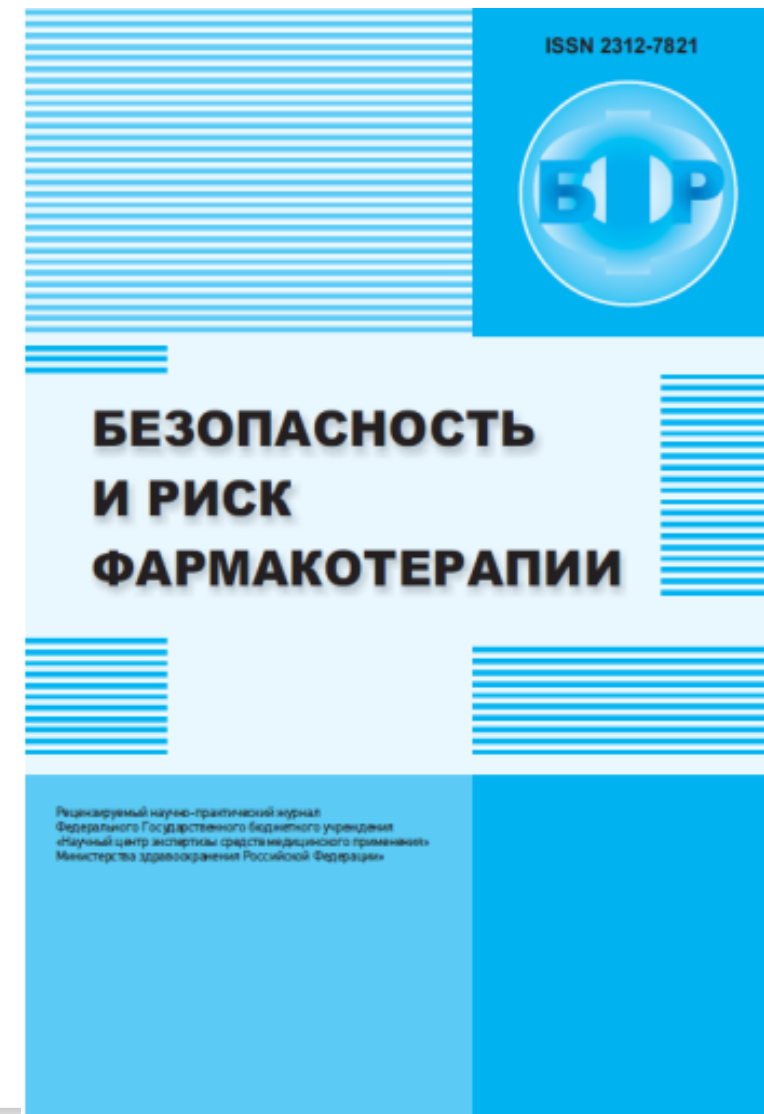
www.regmed.ru

- ❑ Семинары ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

- ❑ Конференции РегЛек и РегЛек-ЕАЭС

- ❑ Журналы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

<https://www.risksafety.ru>



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения